(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 903210 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 903210

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07C 51/295
C07C 57/58
C07D513/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.06.1990**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.06.1990**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **30.03.1991**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

29.09.1989 FR 8912787

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **SANOFI,** 40, Avenue George V, 75008 Paris, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Bouisset, Michel,** France, RANSKA, (FR)
2 • **Radisson, Joel,** France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

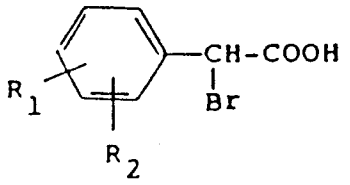
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä tienopyridiinien fenyylietikkahappojohdannaisten ja a-bromifenyylietikkahappovälituotteiden valmistamiseksi

Förfarande för framställning av fenylättikssyraderivat av tienopyridin och a-bromfenylättikssyramellanprodukter

Menetelmä tienopyridiinien fenyylietikkahappojohdannaisten ja α-bromifenyylietikkahappovälituotteiden valmistamiseksi

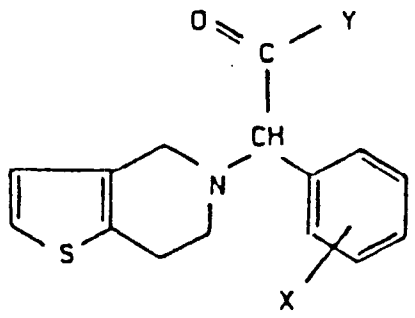
Tämä keksintö koskee menetelmää tieno[3,2-c]johdannaisten, klopidogreeli mukaan luettuna, ja niiden synteesin välituotteiden valmistamiseksi, jotka välituotteet ovat α-bromifenyylietikkahappoja, joiden kaava on



I

jossa R_1 ja R_2, jotka ovat samoja tai erilaisia, tarkoittavat kumpikin vetyä tai halogeenia. Nämä hapot ovat tunnettuja tuotteita, joita käytetään välituotteina monien eri yhdisteiden valmistuksessa, erityisesti lääketeollisuudessa ja agrokemiallisessa teollisuudessa, mahdollisesti esteröinnin jälkeen.

α-bromifenyylietikkahappoa käytetään esimerkiksi DE-hakemusjulkaisussa 2 624 064 esitettyjen puolisynteettisten penisilliinien, US-patenttijulkaisussa 4 289 697 esitettyjen, ulkuslääkkeinä käyttökelpoisten tiatsoliumsuolojen, US-patenttijulkaisussa 4 327 221 esitettyjen, metastaasi-inhibiittoreina käyttökelpoisten tiatsolo-[2,3-b]tiatsoliumsuolojen ja myös EP-hakemusjulkaisussa 99 802 esitettyjen, kaavaa II vastaavien tieno[3,2-c]pyridiinijohdannaisten valmistuksessa,

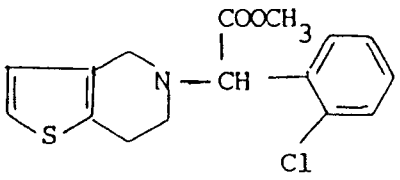


II

jossa kaavassa Y voi olla hydroksyyli- tai OR-ryhmä, jossa R on suora tai haaroittunut alempi alkyyliryhmä, tai Y tarkoittaa ryhmää NR_1R_2, jossa R_1 ja R_2 ovat kumpikin erikseen vety tai suora tai haaroittunut alempi alkyyliryhmä tai R_1 ja R_2 muodostavat yhdessä sen typpiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, pyrrolidiini-, morfoliini-, piperidiini- tai 4-bentsyylipiperatsiiniryhmän, ja X tarkoittaa vetyä, halogeenia tai alempaa alkyyliryhmää.

Tähän saakka yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa I, on valmistettu joko vastaavista fenyylietikkahapoista reaktiolla N-bromisukkinimidin tai bromin kanssa tai mantelihapoista reaktiolla vetybromidin väkevän vesiliuoksen kanssa. Fenyylietikkahappoja itsessään valmistetaan monivaiheisesti tolueenista fenyyliasetonitriilivälituotteen kautta, kun taas mantelihappoja voidaan valmistaa bentsaldehydeistä, joiden annetaan reagoida joko alkalimetallisyanidin kanssa (Strecker-reaktio) mantelihapponitriilin muodostamiseksi, joka hydrolysoidaan sitten vesiväliaineessa, tai bromoformin kanssa kaliumhydroksidin ollessa mukana.

Nämä valmistusmenetelmät, joissa käytetään hyväksi kalliita tai vaarallisia reagensseja, antavat tulokseksi heikkoja saantoja, ja oli toivottavaa löytää uusi menetelmä, joka tekee mahdolliseksi valmistaa taloudellisesti erityisesti verihiutaleiden aggregoitumista estävää yhdistettä, joka vastaa kaavaa III,

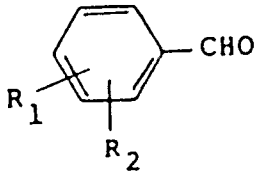


jonka valmistuksen metyyli-alfa-kloori(2-kloori)fenyyliasetaatin ja tetrahydrotieno[3,2-c]pyridiinin välisellä reaktiolla tiedetään antavan tulokseksi kohtuullisia saantoja; itse asiassa ensimmäisten kokeiden aikana ilmeni,

että alfa-klooratun johdannaisen korvaaminen puhtaalla alfa-bromatulla johdannaisella nostaa heterosyklisessä typessä tapahtuvan reaktion saantoa johtaen yhdisteeseen III.

Keksintö mahdollistaa kaavaa I vastaavien yhdisteiden valmistamisen yhdessä vaiheessa hyvin saannoin vastaavista bentsaldehydeistä käyttämällä kaupallisia reagensseja, joita voidaan käsitellä ilman erityisten varotoimenpiteiden tarvetta.

Yhtenä osanaan keksintö koskee menetelmää alfa-bromifenyylietikkahappojen valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää bentsaldehydin, jonka kaava on



IV

jossa R_1:llä ja R_2:lla on sama merkitys kuin edellä, reaktion tribromimetaanin ja kaliumhydroksidin kanssa vedessä ja inertin liuottimen ollessa mukana.

Liuotin voi olla veden kanssa sekoittuva liuotin, erityisesti eetteri, kuten esimerkiksi dioksaani, 1,2-dimetoksietaani tai dimetoksimetaani, reaktioväliaineen koostuessa silloin edullisesti noin 50 til-% sekä liuotinta että vettä sisältävästä seoksesta, mutta vettä voidaan lisätä reaktion kuluessa niin, että saadaan jopa 90 % vettä sisältävä väliaine.

Liuotin voi myös olla veden kanssa sekoittumaton liuotin, kuten aromaattinen hiilivety, erityisesti bentseeni tai tolueeni, tai eetteri, kuten di-isopropyylieetteri. Näitä liuottimia käytettäessä reaktio täytyy toteuttaa faasisiirtokatalysaattorin, kuten kvaternaarisen ammoniumsuolan, erityisesti tetrabutyyliammonium- tai bentsyylitrimetyyliammoniumhalogenidin, tai fosfoniumsuolan, ollessa läsnä.

On edullista antaa aldehydin ja bromoformin reagoida suurin piirtein ekvivalenttisina määrinä, ts. $CHBr_3$:n määrän ollessa 0,8 - 1,2 ekvivalenttia, 3 - 4 ekvivalentin kaliumhydroksidia ollessa mukana. KOH:n pitoisuus vettä sisältävässä väliaineessa on tavallisesti 10 - 50 g/100 ml.

Sivureaktioiden ja erityisesti mantelihapon muodostumisen rajoittamiseksi reaktio toteutetaan melko alhaisessa lämpötilassa, tavallisesti -5 °C:n jaj +10 °C:n välillä, edullisesti 0 - 5 °C:ssa. Lämpötilasta riippuen reaktioseosta sekoitetaan useasta tunnista muutamaan päivään.

Toteutettaessa reaktio homogeenisessa väliaineessa vesifaasi pestään reaktion päätyttyä veden kanssa sekoittumattomalla liuottimella, kuten isopropyylieetterillä tai dikloorimetaanilla, epäpuhtauksien poistamiseksi ennen happamaksi tekoa ja lopputuotteen uuttamista veden kanssa sekoittumattomaan liuottimeen tavanomaista menettelytapaa noudattaen. Mantelihappo, jota on saattanut muodostua, erotetaan alfa-bromatusta johdannaisesta käyttämällä esimerkiksi hyväksi niiden erilaisia partitiokertoimia tolueenin ja veden kesken.

Menettely soveltuu aivan erityisesti sellaisten kaavaa I vastaavien yhdisteiden valmistamiseen, joissa R_1 on H ja R_2 on Cl, Br tai F; puhtaiden tuotteiden saannot ovat tavallisesti yli 50 % ja usein yli 70 %. Toisaalta on havaittu, että aromaattisen ytimen ollessa alkyyli- tai alkoksyyliryhmillä substituoitu saavutetaan vain hyvin pieniä saantoja. Lisäksi bromoformia ei ole mahdollista korvata kloroformilla vastaavien alfa-kloorattujen happojen valmistamiseksi samoissa olosuhteissa.

Lisäksi keksintö koskee menetelmää kaavaa III vastaavan yhdisteen ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää alfa-bromi(2-kloori)fenyylietikkahapon reaktion 4,5,6,7-tetra-

hydrotieno[3,2-c]pyridiinin kanssa jossakin tämäntyyppisessä substituoituneessa tavanomaisesti käytettävässä polaarisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi alkoholissa, kuten metanolissa tai etanolissa, ketonissa, kuten asetonissa tai metyylietyyliketonissa, esterissä, kuten etyyliasetaatissa, eetterissä, kuten tetrahydrofuraanissa tai isopropyylieetterissä, asetonitriilissä tai dimetyyliformamidissa, vähintään yhden ekvivalentin emästä ollessa mukana. Emäksenä on edullista alkalimetallikarbonaattia, kuten K_2CO_3:a, $NaHCO_3$:a tai Na_2CO_3:a. Reaktion päätyttyä kiinteät aineet erotetaan suodattamalla ja liuotin haihdutetaan pois alennetussa paineessa. Lopputuotteen hydrokloridi voidaan sitten valmistaa antamalla suolahapon väkevän vesiliuoksen reagoida etyyliasetaattiin liuotetun aminoyhdisteen kanssa.

On myös mahdollista antaa bromatun hapon reagoida typpeä sisältävän heterosyklisen yhdisteen kanssa ja esteröidä tuote sitten, mutta on edullista valmistaa alfa-bromattu esteri etukäteen esimerkiksi antamalla alkoholin reagoida bromatun hapon kanssa vahvan hapon ollessa läsnä.

Kun on tarpeen valmistaa klopidogreeli (kansainvälinen rekisteröimätön nimi), so. kaavaa III vastaavan yhdisteen oikealle kiertävä stereoisomeeri (D-isomeeri), raseemisen amiinin optisesti aktiivisen hapon, kuten kamferisulfonihapon, kanssa muodostamien suolojen uudelleenkiteytys toteutetaan sen jälkeen EP-hakemusjulkaisussa 0 281 459 mainitulla tavalla.

Seuraavassa on esitetty esimerkkejä keksinnön toteuttamiseksi. Saatavat tuotteet ovat analyyttisesti puhtaita, ja niiden fysikokemialliset arvot ovat identtiset kirjallisuudessa mainittujen kanssa.

Esimerkki 1

α-bromi(2-kloori)fenyylietikkahappo

Seokseen, joka sisältää 160 g jäätä, 160 g kaliumhydroksidia ja 100 ml dioksaania ja jota sekoitetaan voi-

makkaasti noin 0 °C:n lämpötilassa, lisätään liuos, joka sisältää 100 g (2-kloori)bentsaldehydiä ja 198 g tribromimetaania 60 ml:ssa dioksaania.

Tunnin kuluttua lisätään 1 litra vettä, ja reaktioseosta sekoitetaan 18 tuntia 0 - 5 °C:n lämpötilassa. Sen jälkeen se pestään kolmesti 400 ml:lla kylmää isopropyylieetteriä. Vesifaasi tehdään happamaksi suolahapon väkevää vesiliuosta lisäämällä, ennen kuin suoritetaan kaksi uuttoa 400 ml:lla tolueenia. Lopputuote eristetään tolueenifaasista kuivauksen ja liuottimen haihdutuksen jälkeen. Tolueenista uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan eristetyksi 111 g happoa. saanto on 63 % aldehydiin perustuen.

Esimerkit 2 - 6

Samaa menetelmää käyttäen valmistettiin taulukossa 1 luetellut yhdisteet.

Taulukko 1

Esimerkki	R_1	R_2	Saanto
2	H	H	51 %
3	H	Cl-4	74 %
4	H	Br-2	71 %
5	H	F-2	65 %
6	Cl-2	Cl-4	68 %

Esimerkki 7

α-bromi(2-kloori)fenyylietikkahappo

Liuokseen, joka sisältää 135 g KOH:ta ja 12,5 g bentsyylitrimetyyliammoniumkloridia 400 ml:ssa ja jota sekoitetaan voimakkaasti 0 °C:n alapuolella olevassa lämpötilassa, lisätään liuos joka sisältää 70,5 g (2-kloori)-bentsaldehydiä ja 127 g tribromimetaania 150 ml:ssa isopropyylieetteriä.

Seosta sekoitetaan 26 tuntia -5 °C:n ja 0 °C:n välillä olevassa lämpötilassa. Sen jälkeen lisätään 400 ml vettä ja 250 ml isopropyylieetteriä, ja orgaaninen faasi erotetaan. Sen jälkeen kun vesifaasi on pesty 300 ml:lla isopropyylieetteriä, se tehdään happamaksi väkevää rikkihappoa lisäämällä ja lopputuote otetaan talteen kahdesti 400 ml:lla isopropyylieetteriä uuttamalla. Orgaaninen liuotin haihdutetaan sitten uuttoliuoksista, jäännös liuotetaan 300 ml:aan tolueenia, ja tolueenifaasi pestään kahdesti 60 ml:lla vettä ja väkevöidään sitten alipaineessa 60 ml:n tilavuuteen. Lopputuote saostuu hitaasti tästä seoksesta.

Tällä tavalla saadaan eristetyksi 58,5 g haluttua happoa - saanto 47 %.

Esimerkki 8

α-bromi(2-kloori)fenyylietikkahappo

Liuokseen, joka sisältää 270 g kaliumhydroksidia ja 34 g tetrabutyylifosfoniumbromidia 800 ml:ssa vettä, lisätään liuos, joka sisältää 141 g (2-kloori)bentsaldehydiä ja 270 g tribromimetaania 500 ml:ssa etyylieetteriä. Seosta sekoitetaan 24 tuntia 0 °C:ssa.

Esimerkin 2 mukaisen tuotteen eristyksen jälkeen saadaan 119 g happoa - saanto 48 %.

Esimerkki 9

α-bromi(2-kloori)fenyylietikkahappo

Seokseen, joka sisältää 131 g vettä, 114 g kaliumhydroksidia (titrausväkevyys 86 %) ja 50 ml 1,2-dimetoksietaania ja jota sekoitetaan voimakkaasti noin -5 °C:n lämpötilassa, lisätään liuos, joka sisältää 70,3 g (2-kloori)bentsaldehydiä ja 139 g tribromietaania laimennettuna 50 ml:lla 1,2-dimetoksietaania. Sen jälkeen kun reaktioseosta on sekoitettu 3 tuntia noin -5 °C:ssa, siihen lisätään 500 ml vettä 0 °C:ssa tai sen alapuolella olevassa lämpötilassa, lämpötilan annetaan sitten nousta 10 °C:seen ja se pidetään kyseisessä arvossa 10 tuntia.

Sen jälkeen reaktioseos uutetaan neljästi 95 ml:lla dikloorimetaania. Jäljelle jäävä vesifaasi tehdään sitten happamaksi väkevää suolahappoa lisäämällä, jonka jälkeen se uutetaan kahdesti 100 ml:lla isopropyylieetteriä. Kuivauksen, liuottimen haihdutuksen ja tolueenista uudelleen kiteyttämisen jälkeen saadaan talteen 84,6 g odotettua happoa puhtaana - saanto 67 %.

Tolueeniliuoksesta voidaan saada eristetyksi toinenkin erä happoa, jonka suuruus on 14,5 g.

Esimerkki 10

Metyyli-α-(4,5,6,7-tetrahydrotieno[3,2-c]pyrid-5-yyli)-2-kloorifenyyliasetaatti

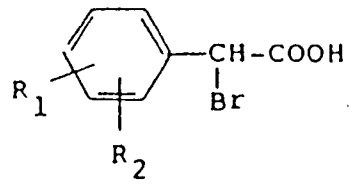
a) 55 g esimerkissä 1 saatua α-bromi(2-kloori)fenyylietikkahappoa liuotetaan 200 ml:aan metanolia, sen jälkeen lisätään 30 g väkevää rikkihappoa, ja seosta refluksoidaan 4 tuntia. Liuotin poistetaan sitten alennetussa paineessa, jäännökseen lisätään 100 ml isopropyylieetteriä ja 100 ml vettä, neutraloinnin jälkeen eetterifaasi kuivataan ja väkevöidään, ja metyyliesteri tislataan alennetussa paineessa, jolloin saadaan 53,5 g tuotetta, joka käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

b) Seokseen, joka siäsltää 13,5 g metyyli-α-bromi-(2-kloori)fenyyliasetaattia 80 ml:ssa metanolia sekä 6 g natriumvetykarbonaattia, lisätään 7 g puhdasta 4,5,6,7-tetrahydrotieno[3,2-c]pyridiiniä. Seosta sekoitetaan 6 tuntia 80 °C:ssa, ja sen jälkeen kiintoaine poistetaan suodattamalla ja liuotin haihdutetaan alipaineessa. Sitten lisätään 120 ml etyyliasetaattia ja 60 ml vettä. Orgaaninen faasi erotetaan vedestä dekantoimalla ja jäähdytetään sitten -10 °C:seen. Sen jälkeen lisätään seos, joka sisältää 20 g jäätä ja 10 ml väkevää suolahappoa. Muodostuva sakka eristetään suodattamalla ja kuivataan, jolloin saadaan 15,8 g odotetun tuotteen hydrokloridia, joka sulaa 130 °C:ssa.

44

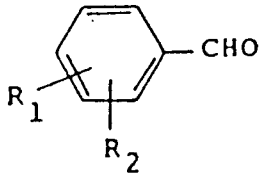
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, jotka vastaavat kaavaa I,



I

jossa R_1 ja R_2, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, tarkoittavat kumpikin vetyä tai halogeenia, t u n n e t t u siitä, että aldehydin, joka vastaa kaavaa IV,



IV

jossa R_1:llä ja R_2:lla on sama merkitys kuin kaavassa I, annetaan reagoida $CHBr_3$:n ja KOH:n kanssa inertin liuottimen ja veden seoksessa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on H ja R_2 on 2-Cl.

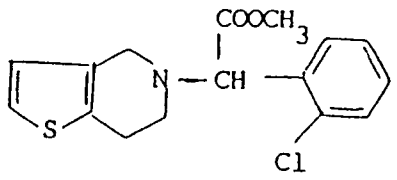
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio toteutetaan -5 - 10 °C:n lämpötilassa.

4. Patenttivaatimusten 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuotin on veden kanssa sekoittumaton ja reaktio toteutetaan faasisiirtokatalysaattorin ollessa läsnä.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuotin on tolueeni tai isopropyylieetteri.

6. Patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuotin on veteen sekoittuva eetteri.

7. Menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, joka vastaa kaavaa III,



III

t u n n e t t u siitä, että α-bromi(2-kloori)fenyylietikkahapon esterin annetaan reagoida 4,5,6,7-tetrahydrotieno[3,2-c]pyridiinin kanssa polaarisessa liuottimessa vähintään yhden ekvivalentin emästä ollessa mukana.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että emäs on K_2CO_3, $NaHCO_3$ tai Na_2CO_3.

9. Patenttivaatimuksen 7 tai 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytettävä alfa-bromi(2-kloori)fenyylietikkahappo on valmistettu jonkin patenttivaatimuksista 1 - 6 mukaisella menetelmällä.